

Aus dem Institut für Zuckertechnologie (Fachbereich 13) der
Technischen Universität Berlin (Prof. Dr. phil. W. Rathje)

DIE ERHÖHUNG DER KRISTALLISATIONSGESCHWINDIGKEIT DES APATITS
IM ZAHNSCHMELZ DURCH FLUORID -
BEITRAG ZUM PROBLEM DER KARIESPROPHYLAXE DURCH FLUORIDMEDIKATION

Dissertation
zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

1976

vorgelegt von
Zahnärztin Thora Rothe
aus Berlin



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546604_0035

Aus dem Institut für Zuckertechnologie (Fachbereich 13) der
Technischen Universität Berlin (Prof. Dr. phil. W. Rathje)

DIE ERHÖHUNG DER KRISTALLISATIONSGESCHWINDIGKEIT DES APATITS
IM ZAHNSCHMELZ DURCH FLUORID -
BEITRAG ZUM PROBLEM DER KARIESPROPHYLAXE DURCH FLUORIDMEDIKATION



Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnärztin Thora Rothe
aus Berlin

Referent: Professor Dr. phil. Werner RATHJE
Korreferent: Professor Dr. phil. Heinrich NEWESLY
Professor Dr. med. dent. Siegfried WANDEL

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 18.5.1976



Meinem Vater

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	3
B. LITERATURÜBERSICHT (Löslichkeit)	6
C. EXPERIMENTELLER TEIL	11
I. Acidimetrische Ausfällung von Hydroxalapatit und von Hydroxylfluorapatit mit 70% Fluor- apatit	11
II. Acidimetrische Ausfällung von Hydroxylfluor- apatit mit verschiedenem Fluoridgehalt und Bestimmung der Phosphationenkonzentration nach der acidimetrischen Ausfällung	13
III. Ergebnisse	16
D. LITERATURÜBERSICHT (Kristallisationsgeschwin- digkeit)	17
E. EXPERIMENTELLER TEIL	18
I. Bestimmung der Kristallisationsgeschwindigkeit des Hydroxylapatits und des Hydroxylfluor- apatits	18
II. Ergebnisse	23
F. DISKUSSION	25
G. ZUSAMMENFASSUNG	30
H. LITERATURVERZEICHNIS	31

A. E I N L E I T U N G

Durch die statistischen Untersuchungen von DEAN und Mitarbeitern aus den Jahren 1941 und 1942 wurde an einer hinreichend großen Anzahl von Erwachsenen und Kindern einwandfrei bewiesen, daß eine Abhängigkeit der Karieshäufigkeit vom Fluoridgehalt des Trinkwassers besteht. Über die Ursache dieser Abhängigkeit wurden in der inzwischen stark angewachsenen Literatur besonders drei Vermutungen geäußert:

1. Aus der bekannten Tatsache abgeleitet, daß Fluorid die Aktivität von Enzymen und die Funktion von lebenden Zellen und Organen beeinflusst (Literaturübersicht PATZ (1975)), wurde die Vermutung ausgesprochen, daß Fluorid auch auf die Enzyme und auf die Bakterienflora im Munde sowie auf die Speicheldrüsen und die Art des sezernierten Speichels wirken könnte. Diese Wirkungen - einzeln oder gemeinsam - sollen die Entstehung und den Verlauf der Karies beeinflussen können. Nachdem aber vor kurzem PATZ (1975) beschrieben hat, daß bei der Versorgung mit normalem Trinkwasser (Fluoridkonzentration unter 0,5 ml/l) und auch mit fluoridreichem Trinkwasser (Fluoridkonzentration 1,2 bis 1,8 mg/l) die mittlere Fluoridkonzentration im Plasma und im Gesamtspeichel von Erwachsenen und Kindern nur 0,1 bis 0,14 mg/l beträgt, mußte diese Vermutung als unbegründet aufgegeben werden, da diese Konzentrationen zu gering sind, um einen Einfluß auf die Enzyme, lebende Zellen und Organe ausüben zu können.

2. Es ist bekannt, daß im Hydroxylapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, dem Hauptbestandteil des Schmelzes, die Hydroxylionen bei Berührung mit fluoridhaltigen Lösungen z.T. gegen Fluorionen ausgetauscht werden (KNAPPWOST (1956)). Dieser Austausch ist aber nicht vollständig, so daß bei Gegenwart von Wasser kein reiner Fluorapatit sondern isomorphe Gemische von Hydroxylapatit und Fluorapatit mit höchstens 70% Fluorapatit existenzfähig sind (GIESECKE und RATHJE (1941)). Der Einbau von Fluorionen in das Apatitgitter des Zahnschmelzes erfolgt sowohl vor als auch nach der Eruption des Zahnes. In der praenatalen Phase der Zahnentwicklung ist das Fluorid im Urgel vorhanden, aus dem die ersten Keime der Schmelzkristalle gebildet werden (HÖHLING (1961)). Es begünstigt die Strukturbeziehung zwischen den Kristallen und der Proteinmatrix, die auf der Ausbildung von Wasserstoffbrücken beruhen, damit die für das Anwachsen auf der Matrix benötigten Brückenatome fixiert werden können (NEWSELY (1971)). In der praeeruptiven Phase kommt es zur Umwandlung einer apatitähnlichen Vorstufe (Oktacalciumphosphat) zu Hydroxylapatit, die durch Fluorid erleichtert wird (NEWSELY (1971)). Das Fluorid lagert sich außerdem in die äußere Kristallschicht ein, so daß bei der Zahn-eruption schon eine Fluoridkonzentration im Schmelz vorhanden ist (BRUDEVOLD und Mitarbeiter (1956)). Diese Fluoridierung der Schmelzkristalle vollzieht sich auch nach der Eruption des Zahnes. Die Vermutung, daß der auf diese Weise im Schmelz entstandene Hydroxylfluorapatit eine geringere Löslichkeit

habe und daher der fluoridierte Zahnschmelz kariesresistenter sei, ist noch nicht eindeutig bewiesen, weil die Löslichkeiten des Hydroxylapatits und des Hydroxylfluorapatits mit verschiedenem Fluoridgehalt noch nicht gemessen worden sind. In den bisher veröffentlichten Arbeiten wurden zu-
meist Angaben über das Löslichkeitsprodukt des Hydroxylapatits und des Hydroxylfluorapatits gemacht, die teilweise auf theoretischen Berechnungen (z.B. DRIESSENS (1973)) aber auch auf Versuchsanordnungen (z.B. NEWSELY (1966)) beruhen. BROWN (1974) kennzeichnet die Löslichkeit des Hydroxylapatits durch eine große Zahl von einzelnen Reaktionsabläufen und Nebenbedingungen und versucht die Löslichkeit des Hydroxylapatits als Funktion der Neben- und Umwandlungsphasen genau festzustellen. Diese Ergebnisse werden mit Hilfe von Diagrammen dargestellt. Es wird daher ein Teil der vorliegenden Arbeit sein, die Löslichkeiten des Hydroxylapatits und des Hydroxylfluorapatits mit verschiedenem Fluoridgehalt unter definierten eingeschränkten Bedingungen zu messen und zu vergleichen.

3. Es wird vermutet, daß die Remineralisation des Zahnschmelzes, also die reparierende Ausfällung von anorganischer Schmelzsubstanz aus den Ionen des in bezug auf Hydroxylapatit übersättigten Speichels an und in dem Zahnschmelz, bei Gegenwart von Fluorid schneller und vollständiger verlaufen soll. Diese Vermutung ist zwar theoretisch erörtert (BROWN (1974)), bisher jedoch nicht experimentell untersucht worden. Sie soll ebenfalls in der vorliegenden Arbeit behandelt werden.

B. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T (Löslichkeit)

Der schwerlösliche Hydroxylapatit muß zur Bestimmung seiner Löslichkeit in sehr reiner Form vorliegen, da schon geringe Beimengungen leichter löslicher Substanzen diese Bestimmung stark verfälschen. Wie NEWSELY (1966) in einer eingehenden Literaturlauswertung beschreibt, werden beim Zusammengeben von Calcium- und Phosphationen enthaltenden Lösungen kolloidale Produkte ausgefällt, deren Bruttozusammensetzung stark von den Fällungsbedingungen abhängt. Die Keimbildungsgeschwindigkeit einiger Calciumphosphate ist hoch, ihre Kristallisationsgeschwindigkeit jedoch gering, so daß fast ausschließlich Clusters gebildet werden, die auch unter dem Elektronenmikroskop keine Kristalle erkennen lassen. Zudem werden an der Oberfläche dieser kolloidalen Partikel verschiedene Ionen adsorbiert, so daß sie meist eine positive, manchmal auch eine negative Überschußladung tragen. Insbesondere fanden ROOTARE und Mitarbeiter (1962), daß auf der Oberfläche von ausgefälltem Hydroxylapatit ein Calciumphosphatkomplex der Formel $\text{Ca}_2\text{HPO}_4(\text{OH})$ vorhanden sei. So ist es erklärlich, daß beim Behandeln dieser kolloidalen Fällungen mit Wasser stark wechselnde Mengen Calcium- und Phosphationen in Lösung gehen und damit der Ausdruck "inkongruente Löslichkeit" gebraucht wurde (KLEMENT (1941)). Die älteren, sehr unterschiedlichen Löslichkeitsbestimmungen von Calciumphosphaten sind ein Ausdruck für die Verwendung derartiger unreiner Fällungsprodukte. Ein Fortschritt in Richtung der Reindarstellung

des Hydroxylapatits aus wässriger Lösung wurde durch die Verwendung von röntgenographischen Pulveraufnahmen erzielt. Es zeigte sich nämlich (SCHLEEDE und Mitarbeiter (1932 und 1939)), daß auch die kolloidalen Partikel von gefällten Calciumphosphaten diffus die gleichen Interferenzen aufwiesen, wie sie bei kristallinem Apatit auftreten. Weiterhin wurde gefunden, daß diese Interferenzen durch längeres Behandeln der Niederschläge über Tage und Wochen mit ständig erneuertem Wasser schärfer wurden. Die Analyse der Niederschläge ergab, daß sich ihre Bruttozusammensetzung bei sehr langer Behandlung mit Wasser dem Wert $\text{Ca} : \text{PO}_4 = 1,67$ näherte, also den gleichen Wert wie im Hydroxylapatit erreichte.

Ein kürzerer Weg zur Darstellung von reinem Hydroxylapatit besteht darin (HAYEK und Mitarbeiter (1951)), Calcium- und Phosphationen bei alkalischer Reaktion zusammenzugeben und die erhaltenen Niederschläge in Berührung mit siedendem Wasser zu altern. Die Einheitlichkeit der so erhaltenen Hydroxylapatitkristalle wurde durch elektronenmikroskopische Aufnahmen gesichert und ihre Löslichkeit zu 0,935 mg Calciumionen und zu 1,33 mg Phosphationen je Liter bestimmt.

Das Verfahren der "homogenen Kristallisation" nach NEWSELY (1960) führt auch leicht zu reinem Hydroxylapatit. Dabei werden Calcium- und Phosphationen enthaltende Lösungen zur Reaktion gebracht und dabei darauf geachtet, daß die Calcium- und Phosphationenkonzentration stets in der Nähe des Löslichkeitsgleichgewichtes des Hydroxylapatits liegen. Daher tritt

nur eine geringe Übersättigung auf, so daß die Möglichkeit der Adsorption von Ionen leichter löslicher Calciumphosphate auf ein Minimum beschränkt ist. Trotzdem zeigten entsprechende Versuche von NEWSELY (1966 und 1968), daß die Löslichkeit der schwerlöslichen Calciumphosphate nicht durch konstante Zahlenwerte erfaßt werden kann, sondern nur im Bereich der Löslichkeitsgleichgewichte von Hydroxylapatit und Oktacalciumphosphat abgeschätzt werden kann. Daher darf eine Konstanz des Löslichkeitsproduktes bei verschiedenen Calcium- und Phosphatkonzentrationen nicht erwartet werden, die sonst als Kriterium für die Reinheit einer Substanz angesehen werden kann.

Von HAYEK und NEWSELY wurde 1963 eine weitere Möglichkeit beschrieben, wie reiner Hydroxylapatit dargestellt werden kann. Die Rekristallisation muß durch fortgesetzte Hydrolyse bei erhöhter Temperatur so hoch sein, daß die Ausfällungsrate des Hydroxylapatits nicht überschritten wird. Weiterhin muß eine geringe überschüssige Calciumionenkonzentration vorhanden sein, damit die Phosphationenkonzentration und somit die Konzentration an Hydrogenphosphationen klein gehalten wird. Eine Mitausfällung von leichter löslichen Calciumhydrogenphosphaten (Oktacalciumphosphat, Calciumhydrogenphosphat) wird dadurch nahezu ausgeschlossen.

In der zur Verfügung stehenden Literatur konnten keine genauen Angaben über die Löslichkeit des Hydroxylfluorapatits in Wasser gefunden werden. Es ist jedoch zu vermuten, daß

durch den Austausch der Hydroxylionen gegen Fluorionen die Löslichkeit des Hydroxylfluorapatits mit verschiedenem Fluoridgehalt beeinflusst wird (YOUNG und ELLIOT (1966)). Allerdings muß die Substitution mehr als 30% betragen, um einen meßbaren Effekt auf das Löslichkeitsprodukt zu haben. DRIESSENS (1973) stellt in seiner Arbeit fest, daß sich bei Zugabe von Fluorionen das Löslichkeitsprodukt des Hydroxylapatits ändert, das heißt, das Löslichkeitsprodukt des Fluorapatits liegt unter dem des Hydroxylapatits. Experimentelle Ergebnisse über die Zusammensetzung des Schmelzes zeigen, daß die Aufnahme von Fluorionen zu einer Verminderung der Na^+ und CO_3^{2-} Anteile führen und zu einer Stabilisierung der Schmelzkristalle beitragen.

GIESECKE und RATHJE (1941) beobachteten, daß während der acidimetrischen Ausfällung des Hydroxylfluorapatits ein schärferer Indikatorumschlag erfolgte als bei der Ausfällung des Hydroxylapatits. Bei der Bildung des Hydroxylfluorapatits ist also eine geringere Konzentration an puffernden Substanzen (Phosphat) vorhanden. Aus dieser Beobachtung wurde die Vermutung abgeleitet, daß der Hydroxylfluorapatit weniger löslich sei als der Hydroxylapatit.

KNAPPWOST (1968) behauptet, daß er nach unveröffentlichten Arbeiten die Löslichkeit von Hydroxylapatit und zwei Hydroxylfluorapatiten mit Fluorgehalten von 1,29 und 2,73% Fluorid in einer gewöhnlichen Pufferlösung (Acetat ?) und in einer chelatisierenden Pufferlösung (Citrat) in Abhängigkeit vom

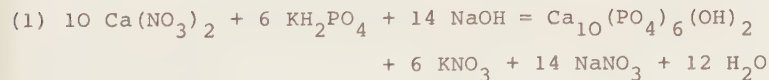
pH-Wert gemessen habe. Aus einer Kurve, in der er die Sättigungskonzentration in Abhängigkeit vom pH-Wert aufgetragen hat, extrapoliert er, daß auch die wesentlich geringeren Fluoridgehalte des Zahnschmelzes (etwa 0,1%) sich nur unwesentlich auf die Löslichkeit des Apatits auswirken. Weiterhin kommt er zu dem Ergebnis, daß die "kariesprophylaktische Wirkung der Fluorionen nicht auf der Bildung von schwerlöslichen Fluorhydroxylapatit beruht".

Auch die Angaben von FARR und ELMORE (1962), von HAGEN (1965), Mc CANN und BRUDEVOLD (1966) sowie Mc CANN (1968) über die Bestimmung des Löslichkeitsproduktes des "Fluorapatits" dürften kaum verwertbar sein, da Fluorapatit in Gegenwart von Wasser unbeständig ist. In Anwesenheit von Wasser existiert lediglich ein isomorphes Gemisch von Hydroxylapatit und Fluorapatit mit einem maximalen Fluorapatitanteil von 70%. So wurde ein "Fluorapatit" hergestellt, der genau den für reinen Fluorapatit stöchiometrisch richtigen Fluoridgehalt von 3,8% besitzt. Erstaunlicherweise wurden dessen Löslichkeitsprodukt in mehreren Bestimmungen konstant gefunden bei verschiedenen hohen Wasserstoff-, Calcium-, Phosphat- und Fluoridkonzentrationen.

C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Acidimetrische Ausfällung von Hydroxylapatit und von Hydroxylfluorapatit mit 70% Fluorapatit

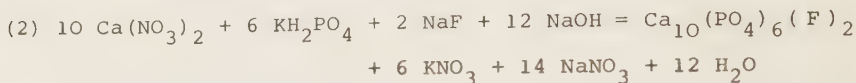
Wie früher GIESECKE und RATHJE (1941) beschrieben, wurden Calciumnitratlösung und Kaliumdihydrogenphosphatlösung aus je einer Bürette in ein Liter siedendes Wasser tropfen gelassen, in welchem etwa 0,1 mg Bromthymolblau (Umschlagsgebiet bei 100°, pH = 6,2 bis 7,8) gelöst war. Aus einer dritten Bürette wurden n/10 Natronlauge in derartigen Mengen dazugetropt, daß ständig eine blaugrüne Färbung, also ein pH-Wert von etwa 7,6 aufrechterhalten wurde. Die Konzentrationen waren so gewählt (16,9 g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}/\text{l}$; 5,83 g $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{l}$; n/10 NaOH, daß die in gleichen Volumina enthaltenen Substanzmengen nach Gleichung 1 zu Hydroxylapatit reagieren konnten:



Es wurde darauf geachtet, daß die Calciumnitratlösung mit einem Vorsprung von etwa 5 ml vor der Kaliumdihydrogenphosphatlösung austropfte, so daß ständig eine geringe Calciumionenkonzentration im siedenden Wasser vorhanden war. Außerdem tropften die Lösungen mit einer Geschwindigkeit von unter 0,5 ml je Minute aus.

In weiteren Versuchen wurde aus einer vierten Bürette Natrium-

fluoridlösung mit gleicher Geschwindigkeit wie die Kaliumdihydrogenphosphatlösung austropfen gelassen. Ihre Konzentration (0,70 g NaF/l) war so gewählt, daß die in gleichen Volumina enthaltenen Substanzmengen nach Gleichung 2 zu Fluorapatit reagieren konnten:



Beim Vergleich mit Gleichung 1 erkennt man, daß zur Entstehung von reinem Fluorapatit theoretisch ein um 1/7 geringerer Natronlaugenverbrauch auftritt als bei der Bildung von Hydroxylapatit. Auch in diesen Versuchen wurde darauf geachtet, daß die Calciumnitratlösung mit einem Vorsprung von etwa 5 ml vor der Kaliumdihydrogenphosphatlösung austropfte. Die Geschwindigkeit des Austropfens der Lösungen wurde unter 0,5 ml je Minute gehalten.

Die erhaltenen Ergebnisse bestätigen den früheren Befund, daß zur acidimetrischen Ausfällung des Hydroxylapatits ein Verhältnis Volumen Kaliumdihydrogenphosphatlösung : Volumen Natronlauge von 1 : 1 benötigt wird, ein sehr empfindliches Kennzeichen für die weitgehende Reinheit des ausgefällten Hydroxylapatits. Weiterhin wurde bestätigt, daß bei Zugabe von Natriumfluoridlösung ein um 1/7 geringerer Natronlaugenverbrauch auftritt, der auf die Entstehung von Hydroxylfluorapatit mit höchstens 70% Fluorapatit hinweist.

II. Acidimetrische Ausfällung von Hydroxylfluorapatit mit verschiedenem Fluorapatitgehalt und Bestimmung der Phosphationenkonzentration nach der acidimetrischen Ausfällung

Die oben beschriebenen Versuche zur acidimetrischen Ausfällung von Hydroxylapatit und Hydroxylfluorapatit wurden mit der Abänderung wiederholt, daß statt der Kaliumdihydrogenphosphatlösung eine gemischte Kaliumdihydrogenphosphat-Natriumfluoridlösung verwandt wurde. Diese wurde wie folgt hergestellt: Je 50 ml einer Kaliumdihydrogenphosphatlösung, welche die doppelte Konzentration als die früher gebrauchte Lösung besaß (5,83 g KH_2PO_4 je 500 ml), wurde mit verschiedenen Mengen (0 bis 35 ml) der oben verwendeten Natriumfluoridlösung versetzt und mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt. Durch diese Maßnahme wird gewährleistet, daß während jeder acidimetrischen Ausfällung stets ein konstantes Verhältnis Phosphat : Fluorid besteht. Nach Beendigung jeder acidimetrischen Ausfällung wurde weiter zum Sieden erhitzt und der pH-Wert der Suspension mit einer bei 100° geeichten Glaselektrode auf 7,1 eingestellt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und im Filtrat die Phosphatkonzentration kolorimetrisch nach TISCHER bestimmt.

Die Bestimmung der im Löslichkeitsgleichgewicht vorhandenen Calciumkonzentration ist nicht sinnvoll, weil während der Ausfällung stets eine geringe Calciumionenkonzentration (durch einen Vorsprung der Calciumnitratlösung vor der Ka-

liumdihydrogenphosphatlösung) aufrecht erhalten werden muß. Die Begründung, warum nur unter diesen Bedingungen reproduzierbare Ergebnisse gefunden werden können, wurde bereits von NEWSELY (1966 und 1968) gegeben. Durch die überschüssige Calciumionenkonzentration und die Siedetemperatur wird vermieden, daß bei der ständigen Wechselwirkung von Niederschlag und Lösung Hydroxylfluorapatit gelöst wird und sich als leichter lösliches Calciumphosphat (z.B. Oktacalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat) wieder niederschlägt. Diese Verbindungen verfälschen schon beim Vorhandensein kleinster Mengen die Messung der Löslichkeit des Hydroxylapatits. Aus dem gleichen Grunde muß darauf verzichtet werden, die Löslichkeit des Hydroxylapatits und des Hydroxylfluorapatits durch Auflösen bis zum Erreichen einer Sättigungskonstanten zu bestimmen, weil bei den dafür notwendigen Vorrichtungen die erforderlichen Bedingungen (überschüssige Calciumionenkonzentration, Siedetemperatur) nicht fortlaufend aufrecht erhalten werden können. Dem Zwecke der vorliegenden Arbeit (zu untersuchen, ob durch den Einbau von Fluorid der Zahnschmelz schwerer löslich wird und somit die erhöhte Kariesresistenz bei einer Fluormedikation erklärt werden kann) dürfte es jedoch genügen, wenn nur die Phosphatkonzentrationen unter sonst gleichen Bedingungen gemessen werden.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Phosphatkonzentrationen nach der acidimetrischen Ausfällung von Hydroxylfluorapatit mit verschiedenem Fluorapatitgehalt bei pH = 7,1 und bei einer Calciumionenkonzentration von 12,0 mg/l (= 5 ml Vorsprung der angewandten Calciumnitratlösung von der verwendeten Kaliumdihydrogenphosphatlösung)

Angewandte ml $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ Lösung	Angewandte ml KH_2PO_4 Lösung	enthaltend ml NaF Lösung	enthaltend mg F'	Verbrauchte ml n/10 NaOH	o/oo Fluorid im Hydroxyl- fluorapatit	Phosphat- konzentr. mg PO_4/l
105,0	100,0	0	0	99,9	0	1,4
105,0	100,0	0,1	0,032	99,9	0,044	1,4
105,0	100,0	0,2	0,064	99,9	0,088	1,4
105,0	100,0	0,4	0,128	99,9	0,176	1,4
105,0	100,0	0,8	0,25	99,2	0,35	1,3
105,0	100,0	1,6	0,51	98,6	0,7	1,1
105,0	100,0	3,2	1,01	98,0	1,4	0,8
105,0	100,0	6,4	2,03	97,0	2,8	0,4
105,0	100,0	12,8	4,06	96,5	5,6	0,3
105,0	100,0	25,6	8,12	91,0	11,3	0,3

III. Ergebnisse

Aus Tabelle 1 ist folgendes ersichtlich:

1. Der Verbrauch an Natronlauge entspricht sehr genau der zur Entstehung von Hydroxylapatit nach Gleichung 1 erforderlichen Menge (Zeile 1), ein Kennzeichen, daß diese Substanz in weitgehend reiner Form ausgefällt wurde.
2. Die Phosphatkonzentration nimmt bis zu einem Fluoridgehalt von 0,35% nicht ab.
3. Erst mit noch höherem Fluoridgehalt im ausgefällten Hydroxylfluorapatit nimmt die Phosphatkonzentration ab.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß bei Fluoridkonzentrationen wie sie im Zahnschmelz vorhanden sind (höchstens 0,03%), keine Änderung der Löslichkeit auftritt.

Während der acidimetrischen Ausfällung von Hydroxylapatit und Hydroxylfluorapatit auch mit geringem Fluoridgehalt und kaum erniedrigter Löslichkeit (Zeilen 1 bis 5 der Tabelle 1) wurde beobachtet, daß der Indikatorumschlag um so schärfer war, je mehr Fluorid verwendet worden war. Diese Beobachtung sagt aus, daß die Konzentration an gelöstem Phosphat als einziger puffernder Substanz mit steigendem Fluoridgehalt des entstandenen Hydroxylfluorapatits abnimmt. Da sich aber die Löslichkeiten des Hydroxylapatits und des Hydroxylfluorapatits mit geringem Fluoridgehalt nicht unterscheiden (siehe Tabelle 1), wurde die Arbeitshypothese aufgestellt, daß der Hydroxylfluorapatit eine höhere Kristallisationsgeschwindigkeit hat als der Hydroxylapatit und diese mit dem Fluoridgehalt zunehmen könnte.

D. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

(Kristallisationsgeschwindigkeit)

RATHJE zeigte 1941, daß der Hydroxylapatit eine geringe Kristallisationsgeschwindigkeit besitzt. Dieser Befund erklärt die bekannte Erscheinung, daß beim Zusammengeben von Calcium- und Phosphationen enthaltenden Lösungen nicht nur der schwerlösliche Hydroxylapatit sondern besonders bei 0° das leichter lösliche Calciumhydrogenphosphat und - wie NEWSELY (1960) gezeigt hat - auch das ebenfalls leichter lösliche Oktacalciumphosphat gebildet wird. Erst durch eine Erhöhung der Temperatur bis zum Siedepunkt ist die Kristallisationsgeschwindigkeit des Hydroxylapatits hoch genug, um bei hinreichend langsamen Zusammengeben von ausreichend verdünnten Lösungen reinen Hydroxylapatit entstehen zu lassen. Auch das Verfahren der "homogenen Kristallisation" von NEWSELY (1960 und 1966) weist auf die geringe Kristallisationsgeschwindigkeit des Hydroxylapatits hin. Bei diesem Verfahren wird darauf geachtet, daß die Calcium- und Phosphationenkonzentrationen stets in der Nähe des Löslichkeitsgleichgewichtes des Hydroxylapatits liegen und somit die Möglichkeit der Entstehung von leichter löslichen aber schneller kristallisierenden Calciumphosphaten verhindert wird.

Die Kristallisationsgeschwindigkeit des Hydroxylfluorapatits mit verschieden hohem Fluoridgehalt dürfte in Arbeiten mit zahnärztlichem Bezug noch nicht behandelt worden sein.

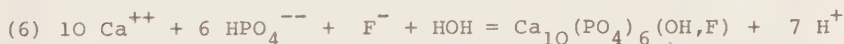
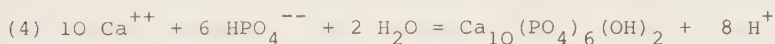
E. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Bestimmung der Kristallisationsgeschwindigkeit des Hydroxylapatits und des Hydroxylfluorapatits

Wie oben beschrieben (C) wurden aus je einer Bürette Calciumnitratlösung und Kaliumdihydrogenphosphatlösung bzw. gemischte Kaliumdihydrogenphosphat-Natriumfluoridlösung der oben angegebenen Konzentrationen in einen Liter siedendes Wasser tropfen gelassen, in dem etwa 0,1 mg Bromthymolblau gelöst war. Aus einer dritten Bürette tropften derartige Mengen n/10 Natronlauge dazu, daß ständig eine blaugrüne Färbung aufrecht erhalten wurde. Die Geschwindigkeit, mit der die Lösung austropfte, betrug etwa 0,5 ml je Minute, außerdem wurde darauf geachtet, daß die Calciumnitratlösung stets einen Vorsprung von 5 ml vor der Kaliumdihydrogenphosphat-(Natriumfluorid-)Lösung hatte. Nachdem 10 ml Kaliumdihydrogenphosphat-(Natriumfluorid-)Lösung und 15 ml Calciumnitratlösung sowie Natronlauge zur Neutralisation zugetropft waren, entstand eine Suspension von Hydroxylapatit oder Hydroxylfluorapatit mit verschiedenem Fluoridgehalt. In diese siedende Suspension wurde eine bei 100° geeichte Glaselektrode eingesetzt und ihr pH-Wert durch Zugabe weniger Tropfen n/10 Natronlauge oder Salzsäure auf genau 7,1 eingestellt. Weiterhin wurden je 10 ml der oben verwendeten Kaliumdihydrogenphosphat-(Natriumfluorid-)Lösungen mit Hilfe einer Glaselektrode und Natronlauge auf einen pH-Wert von 7,1 eingestellt. Von diesen Lösungen wurden

je 0,50 ml auf einen Metallöffel pipettiert und durch Eintauchen des Löffels in die siedende Suspension eingebracht. Gleichzeitig und anschließend wurde der pH-Wert zu verschiedenen Zeiten gemessen.

Diese Hydrogenphosphatlösungen (mit und ohne Natriumfluorid) stellen bei einem pH-Wert von 7,1 gemischte Lösungen besonders von Monohydrogenphosphat und Dihydrogenphosphat dar. Beide Substanzen reagieren mit Calciumionen unter Freisetzung von Wasserstoffionen zu Hydroxylapatit oder zu Hydroxylfluorapatit nach den Gleichungen 3 bis 6:



Die Gleichungen 5 und 6 sind so formuliert, daß Hydroxylfluorapatit mit 50% Fluorapatit entsteht. In den Versuchen wurde jedoch Hydroxylfluorapatit mit wesentlich geringerem Gehalt an Fluorapatit hergestellt, so daß die Umsetzung hauptsächlich durch die Gleichungen 3 und 4 wiedergegeben werden.

Die Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit ist daher ein Maß für die Kristallisationsgeschwindigkeit des Hydroxylapatits oder des Hydroxylfluorapatits. Sie kann durch die Bestimmung des pH-Wertes der Suspension nach verschiedenen Zeiten gemessen werden. So ist z.B. eine höhere Kristallisationsgeschwindigkeit des Hydroxyl-

fluorapatits gegenüber dem Hydroxylapatit durch ein schnelleres Sinken des pH-Wertes bei Gegenwart von Fluorionen erkennbar.

Anschließend wurde der gleiche Versuch mit der Abänderung wiederholt, daß die bei Siedetemperatur hergestellten Suspensionen nach Abkühlung auf 37° gehalten wurden. Anschließend wurde - wie oben beschrieben - Mengen von 0,5 ml neutralisierter Kaliumdihydrogenphosphat-(Natriumfluorid-)Lösungen eingebracht und das Ganze mit einem magnetischen Rührer gerührt. Der pH-Wert wurde wieder mit einer bei 37° geeichten Glaselektrode nach verschiedenen Zeiten gemessen.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen wiedergegeben. Sie zeigen die pH-Werte in 12,0 mg Calciumionen je Liter enthaltenden Suspensionen von Hydroxylapatit und Hydroxylfluorapatit mit verschiedenem Fluoridgehalt nach Zugabe von 0,50 ml neutralisierter Phosphat-(Fluorid-)Lösung in Abhängigkeit von der Zeit (Sec. und Min.)

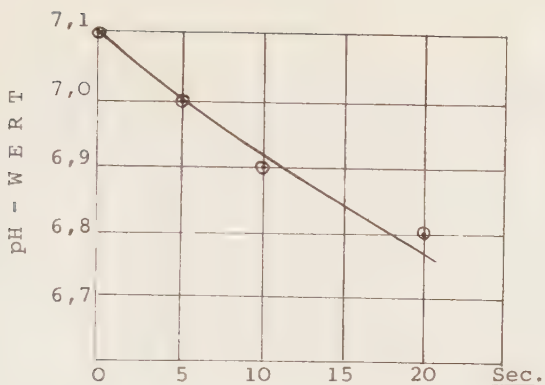


Abb. 1: Hydroxylapatit bei 100°

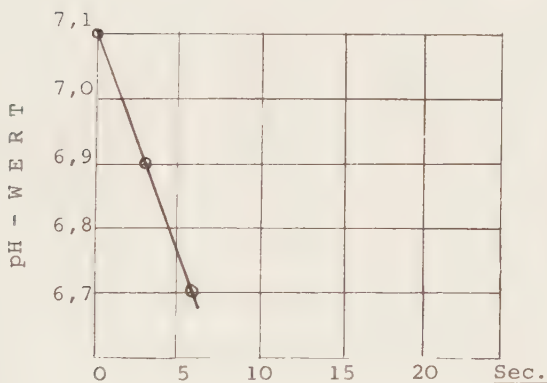


Abb. 2: Hydroxylfluorapatit mit 0,15% Fluoridgehalt = 0,8% Fluorapatit bei 100°

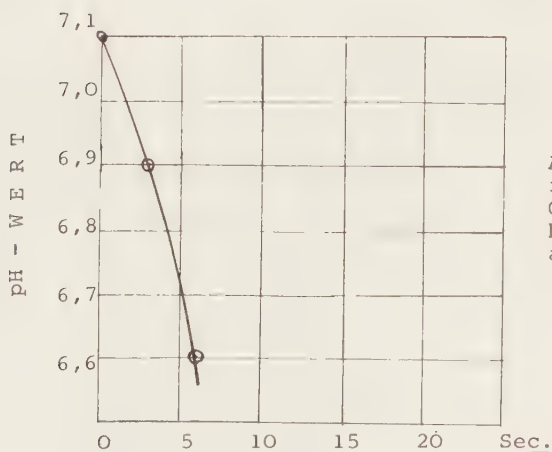


Abb. 3: Hydroxylfluorapatit mit 0,3% Fluoridgehalt = 1,6% Fluorapatit bei 100°

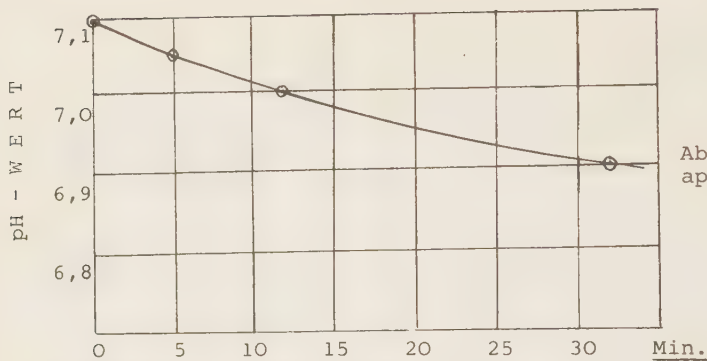


Abb. 4: Hydroxylapatit bei 37°

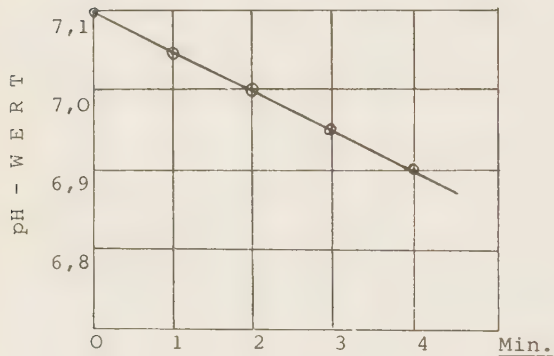


Abb. 5:
Hydroxylfluorapatit mit 0,15%
Fluoridgehalt =
0,8% Fluorapatit
bei 37°

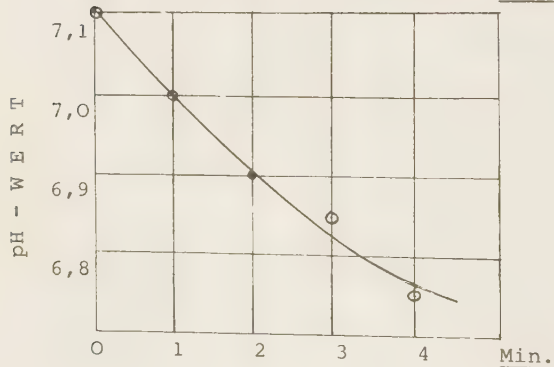


Abb. 6:
Hydroxylfluorapatit mit 0,3%
Fluoridgehalt =
1,6% Fluorapatit
bei 37°

II. Ergebnisse

Aus den Kurven geht hervor, daß bei 100° und bei 37° der pH-Wert der Hydroxylapatit- oder Hydroxylfluorapatitsuspension um so schneller sinkt, je mehr Fluorid im Niederschlag und in den zugesetzten Phosphatlösungen vorhanden ist, es entstehen also mit steigenden Fluoridkonzentrationen zunehmende Mengen Apatit. Da, wie oben beschrieben, die in den Suspensionen vorhandenen Hydroxylapatit- und Hydroxylfluorapatitniederschläge mit geringem Fluoridgehalt gleich löslich sind, kann diese Erscheinung nicht durch einen Löslichkeitseffekt erklärt werden. Wenn man voraussetzt, daß in allen Versuchen die Mengen der Apatitniederschläge und deren Korngrößen vergleichbar sind, kann angenommen werden, daß die ausgefällten Mengen Apatit an die in den Suspensionen enthaltenen Apatitkristalle aufwachsen, also die Kristallisationsgeschwindigkeit des Apatits mit dem Fluoridgehalt steigt.

Bei 100° , bei der geringen überschüssigen Calciumionenkonzentration (12 mg Ca/l) und bei einem pH von etwa 7 ist reiner Hydroxylapatit oder Hydroxylfluorapatit auf die bereits vorhandenen Kristalle aufgewachsen, denn die unter gleichen Bedingungen ausgeführten acidimetrischen Ausfällungen ergeben die Entstehung von weitgehend reinem Hydroxylapatit oder Hydroxylfluorapatit.

Bei 37° aber könnte die geringe Kristallisationsgeschwin-

digkeit des Hydroxylapatits nicht ausreichen, um die Mit-
ausfällung von leichter löslichen aber schneller kristalli-
sierenden Calciumphosphaten zu verhindern. Auf diese Möglich-
keit weisen die Versuche von NANCOLLAS und MOHAN (1970) hin,
in denen bei 25° eine $1,3 \cdot 10^{-2}$ molare Calciumchloridlösung
zu 500 ml einer Phosphatlösung von pH = 7,4 gegeben wurde,
so daß das Mengenverhältnis gelöstes Calcium : gelöstes
Phosphat gleich 1 : 6 betrug. Hierbei wurde nach Zusatz von
Impfkristallen von Hydroxylapatit in den ersten 90 Minuten
ein Calciumphosphat mit dem Mengenverhältnis Ca : P = 1,45
ausgefällt, aus welchem langsam Hydroxylapatit gebildet
wurde. In den oben beschriebenen Versuchen war im Gegensatz
zu den Versuchen von NANCOLLAS und MOHAN ein Überschuß an
Calciumionen und ein bedeutend geringere Übersättigung vor-
handen, so daß Bedingungen vorlagen, die nach NEWSELY die
Entstehung von reinem Hydroxylapatit begünstigen. Trotzdem
kann bei dem oben beschriebenen Anwachsen von Calciumphos-
phat an die Kristalle des reinen Hydroxylapatits eine Mit-
ausfällung von leichter löslichen Calciumphosphaten nicht
ausgeschlossen werden. Das weitere Ergebnis, daß durch Fluorid
eine starke Zunahme der Auskristallisation stattfindet, kann
nur mit der gegenüber dem Hydroxylapatit höheren Kristalli-
sationsgeschwindigkeit des Hydroxylfluorapatits erklärt
werden.

F. DISKUSSION

Die Ergebnisse der Tabelle 1 zeigen, daß die bisher weit verbreitete Annahme eines Löslichkeitsunterschiedes von Hydroxylapatit und Hydroxylfluorapatit nicht über den gesamten Existenzbereich aufrechterhalten werden kann. Es zeigte sich bei den Untersuchungen von HELD (1950), daß die Asche menschlicher Zähne auch in Fluorosegebieten nur bis zu 0,03% Fluorid enthielten, während in normalen Zähnen sogar nur 1/10 dieser Fluoridmenge gemessen wurde (v. FELLBERG (1948)), wobei allerdings der Fluoridgradient von der Schmelzoberfläche zu tieferen Schichten berücksichtigt werden muß. Ähnlich niedrige Fluoridkonzentrationen (75 bis 100 ppm = 0,01%) fanden auch andere Autoren (Mc CANN und Mitarbeiter (1957 und 1959); BRUDEVOLD und Mitarbeiter (1958)) im gepulverten Zahnschmelz und Dentin. Nach Tabelle 1 sind jedoch all diese Fluoridkonzentrationen zu niedrig, um unterschiedliche Löslichkeiten des Zahnschmelzes zu bewirken.

Wie JENKINS (1969) in einer eingehenden Literaturübersicht zeigte, ist die Lösungsgeschwindigkeit der Hartschmelzsubstanz von menschlichen Zähnen in verdünnten Säuren und Pufferlösungen nahezu unabhängig von ihrem Fluoridgehalt, der in allen Fällen unter 0,03% lag. Diese Feststellung gilt sowohl für Zähne, die mit fluoridreichem Trinkwasser (2 mg/l) oder auch mit künstlich an Fluorid angereichertem Wasser versorgt worden waren, und deren Fluoridgehalt parallel dem Fluorid-

gehalt des Wassers lag. Auch äußere und innere Schmelzschichten, die einen höheren oder niedrigeren Fluoridgehalt aufwiesen, besaßen nahezu die gleichen Lösungsgeschwindigkeiten. JENKINS folgerte aus diesen und aus weiteren eignen Versuchsergebnissen (1963), daß bisher keine Erklärung für den Mechanismus der kariesvermindernden Wirkung des Fluorids gegeben werden kann. Diese Folgerung stimmt mit dem oben beschriebenen Befund überein, daß Hydroxylapatit und Hydroxylfluorapatit mit so geringem Fluoridgehalt wie im Zahnschmelz anzutreffen sind, keinen Unterschied ihrer Löslichkeit aufweisen.

Auch NEWSELY (1975) stellt fest: "Die Löslichkeit des Fluorapatits in wässrigen Medien liegt unterhalb der entsprechenden Werte für Hydroxylapatit, allerdings nicht repräsentativ in den für die Zahnfluoridierung zutreffenden Konzentrationen". Die Ergebnisse bestätigen weiterhin KNAPPWOSTs Untersuchungen (1968), "daß die kariesprophylaktische Wirkung der Fluorionen nicht auf der Bildung von schwerlöslichem Fluorhydroxylapatit beruht". Die Ursache der kariesvermindernden Wirkung des Fluorids läßt sich nicht mit einer bloßen Verminderung der Löslichkeit des Zahnschmelzes erklären.

Die in den Kurven aufgezeigte Erscheinung, daß die Kristallisationsgeschwindigkeit des Apatits mit seinem Fluoridgehalt und dem Fluoridgehalt der Lösung, aus dem er ausgefällt wurde, ansteigt, wurde bereits von NEWSELY (1962) erklärt.

Die Kristallisationsgeschwindigkeit des Hydroxylapatits aus neutralen wässrigen Lösungen ist deshalb so gering, weil die OH-Ionenkonzentration bei $\text{pH} = 7$ sehr niedrig ist und bekanntlich nur $m \cdot 10^{-7} = m/10\,000\,000 = 17/10\,000\,000 \text{ g/l} = 1,7 \text{ pg/l}$ beträgt. Wenn Fluorionen vorhanden sind, können sie die Hydroxylionen bei der Kristallisation von Apatit isomorph vollständig ersetzen, weil die Hydroxylionen (Ionengewicht = 17) und Fluorionen (Atomgewicht = 19) nahezu gleich groß sind. Da z.B. im Plasma und im Speichel 0,1 bis 0,14 mg Fluorid je Liter vorhanden sind (PATZ (1975)), liegen in diesen Substraten Fluorionen in einer etwa 100fach größeren molaren Konzentration vor als Hydroxylionen entsprechend dem pH-Wert. Dies bedeutet, daß die Kristallisation des Apatits in den Knochen und Zähnen in Gegenwart von Fluoridspuren bedeutend schneller erfolgt und deshalb kann man das Fluorid als ein essentielles Spurenelement bezeichnen.

Einige Autoren (Literaturzusammenstellung JENKINS (1969)) gingen von der Tatsache aus, daß der Zahnschmelz ständig aus den Ionen des Speichels remineralisiert, das heißt, daß die oberflächliche Auflösung von Schmelzsubstanz repariert werden kann. Die Art des dabei gebildeten Niederschlages entspricht nach NEWSELY (1975) einer blättchen- oder schollenförmigen Kristalltracht, wobei es aber nicht sofort zu einer Schließung der Schmelzlücken kommt. Diese erfolgt dann durch eine Deposition eines feinkristallinen Apatitmaterials, welches allerdings nicht den entsprechenden

Kristallisationsgrad des vollmineralisierten Schmelzes erreicht. Die Remineralisationsfähigkeit des Schmelzes wird durch Fluoridionen verstärkt. So geht aus der Literaturzusammenstellung von JENKINS (1969) hervor, daß in weich gewordenem Schmelz eine schnellere Härtung in Anwesenheit von Fluorid erreicht werden kann. Weiterhin zeigte sich bei Versuchen mit ^{18}F Fluorid, daß dieses besonders an kreidigen Aufhellungen des Schmelzes, in denen die anorganische Substanz vermindert ist und auch an frischen Kavitäten schneller als an anderen Zahnoberflächen abgeschieden wird.

Fluorid erhöht den Kristallisationsgrad des Apatits im Knochen und fördert die Bildung von geordneten Kristallen mit weniger Unvollkommenheiten, wie mit Hilfe von Pulveraufnahmen gezeigt werden konnte. Dabei wurde auch eine Vergrößerung der Apatitkristalle demonstriert. Diese Ergebnisse stimmen mit dem oben beschriebenen Befund über die Erhöhung der Kristallisationsgeschwindigkeit des Apatits in Anwesenheit von Fluorionen überein.

Auch die von NEWSELY 1961 beschriebene Erscheinung, daß Oktacalciumphosphat nur bei Abwesenheit von Fluorid ausgefällt wird, hingegen aber schon Konzentrationen von 100 $\mu\text{g/l}$ Fluorid genügen, um diese Bildung von Oktacalciumphosphat zu verhindern, kann ähnlich erklärt werden. Bei Abwesenheit von Fluorid ist anscheinend die Ausfällung von langsam kristallisierendem Hydroxylapatit so gering, daß auch andere Calciumphosphate z.B. Oktacalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat entstehen können. Bei Gegenwart von Fluorid ist aber

die Kristallisationsgeschwindigkeit des entstehenden Hydroxylfluorapatits höher als die der anderen Calciumphosphate, so daß diese nicht gebildet werden.

Der oben beschriebene experimentelle Nachweis der Erhöhung der Kristallisationsgeschwindigkeit des Apatits durch Fluorid dürfte also die Hypothese erhärten, daß eine kariesvermindernde Wirkung der Fluoridmedikation auf der beschleunigten Remineralisation des Zahnschmelzes beruht.

G. ZUSAMMENFASSUNG

Hydroxylapatit und Hydroxylfluorapatit mit verschiedenem Fluoridgehalt wurden nach der Methode der acidimetrischen Ausfällung in weitgehend definierter Form dargestellt. Nach jeder Ausfällung wurden nach der Abfiltration der Niederschläge die Phosphatkonzentrationen in den Filtraten bestimmt. Es zeigte sich, daß diese Phosphatkonzentrationen bis zu einem Fluoridgehalt des ausgefällten Hydroxylfluorapatits von 0,03% gleich groß sind und erst nach Ausfällung von Hydroxylfluorapatit mit noch höherem Fluoridgehalt abnehmen. Da die menschlichen Zähne einen geringeren Fluoridgehalt als 0,03% besitzen, kann die kariesvermindernde Wirkung der Fluoridmedikation nicht allein auf einer Verminderung der Löslichkeit des Zahnschmelzes beruhen.

Weiterhin wurde gefunden, daß die Geschwindigkeit der acidimetrischen Ausfällung des Hydroxylfluorapatits auch mit derartig geringen Fluoridgehalten wie sie im Zahnschmelz vorhanden sind, bedeutend höher ist als die Kristallisationsgeschwindigkeit des Hydroxylapatits allein. Dies bedeutet: Fluorid ist wichtig für die Bildung der Kristallart des Apatits, da sonst wegen der geringen Kristallisationsgeschwindigkeit des Hydroxylapatits andere schneller kristallisierende aber leichter lösliche Calciumphosphate entstehen würden.

H. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- BROWN, W.E. Physicochemical mechanisms of dental caries.
J. Dent. Res. 53, 204 (1974)
- BRUDEVOLD, F.; GARDENER, F.A. and SMITH, F.A. The distribution of fluoride in human enamel.
J. Dent. Res. 35, 421 (1956)
- BRUDEVOLD, F.; ISAAC, S.; SMITH, F.A. and GARDENER, F.A. Solubility rate of natural fluoride content of surface and subsurface enamel.
J. Dent. Res. 37, 254 (1958)
- DEAN, H.T.; JAY, P.; ARNOLD, F.A. and ELVOVE, E. Domestic water and dental caries.
Publ. Health Rep. (Wash), 56, 761 (1941)
- DEAN, H.T.; ARNOLD, F.A. and ELVOVE, E. Domestic water and dental caries.
Publ. Health Rep. (Wash), 57, 733 (1942)
- DRIESSENS, F.C.M. Fluoride incorporation and apatite solubility.
Caries Res. 7, 297 (1973)
- FARR, T.D. and ELMORE, K.L. System $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{HF} - \text{H}_2\text{O}$, thermodynamic properties.
J. Physic. Chem. 66, 315 (1962)
- v. FELLBERG, T.H. zitiert in Knappwost, A.: Grundlagen der Kariesprophylaktischen Wirkung von lokal angewandten und innerlich verabreichten Fluorsalzen.
Dtsch. zahnärztl. Z. 23, 115 (1968)
- GIESECKE, F. und RATHJE, W. Hydroxylfluorapatit, das Mineral der Rohphosphate.
Ber. deutsch chem. Ges. 74, 349 (1941)

- HAGEN, A.R. On the behaviour of dental enamel in inorganic salt solutions. Universitetsforlaget, Oslo, 117 (1965)
- HAYEK, E.; MÜLLNER, F. und KOLLER, K. Zur Kenntnis des Hydroxylapatits. Mh. Chem. 82, 959 (1951)
- HAYEK, E. und NEWSELY, H. Pentacalcium - monohydroxid - orthophosphate (Hydroxyapatite). Inorganic Syntheses 7, 63 (1963)
- HELD, H.R. zitiert in Knappwost, A.: Grundlagen der Kariesprophylaktischen Wirkung von lokal angewandten und innerlich verabreichten Fluorsalzen. Dtsch. zahnärztl. Z. 23, 115 (1968)
- HÖHLING, H.J. Elektronenmikroskopische Untersuchungen am gesunden und kariösen Zahnschmelz unter besonderer Berücksichtigung der Ultramikrotomschnitttechnik an nicht entmineralisierter Substanz. Dtsch. zahnärztl. Z. 16, 694 (1961)
- JENKINS, G.N. Theories on the mode of action of fluoride in reducing dental decay. J. Dent. Res. 42, 444 (1963)
- JENKINS, G.N. The mechanisms of action of fluoride in reducing dental incidence. Fluoride Quart. Rep. 2, 236 (1969)
- KNAPPWOST, A. Fluor-Hydroxyl-Substitution am Hydroxylapatit als Ionenaustauschreaktion und ihre Anwendung für die Mikrofluoranalyse. Angew. Chem. 68, 371 (1956)

- KNAPPWOST, A. Grundlagen der Kariesprophylak-
tischen Wirkung von lokal ange-
wandten und innerlich verabreich-
ten Fluorsalzen.
Dtsch. zahnärztl. Z. 23, 115
(1968)
- KLEMENT, R. und Das Verhalten von Hydroxylapatit
WEBER, R. in Lösungen.
Ber. deutsch. chem. Ges. 74, 374
(1941)
- Mc CANN, H.G. and The effect of fluoride ingestion
BULLOCK, F.A. on the composition and solubility
of mineralized tissues of the rat.
J. Dent. Res. 36, 391 (1957)
- Mc CANN, H.G. and Reactions of fluoride ion with
BULLOCK, F.A. powered enamel and dentine.
Brit. Dent. J. 106, 130 (1959)
- Mc CANN, H.G. and The mechanism of the caries-
BRUDEVOLD, F. inhibiting effect of fluoride.
In: Environmental variables
in oral disease.
Washington (1966)
- Mc CANN, H.G. The solubility of fluorapatite
and its relationship to that
of calcium fluoride.
Arch. Oral Biol 13, 987 (1968)
- NANCOLLAS, G.N. and The growth of hydroxyapatite
MOHAN, M.S. crystals.
Arch. Oral Biol 25, 731 (1970)
- NEWSELY, H. Darstellung von Oktacalcium-
phosphaten durch homogene
Kristallisation.
Mh. Chem. 91, 1020 (1960)
- NEWSELY, H. Changes in crystal types of low
solubility calcium phosphates
in the presence of accompanying
ions.
Arch. Oral Biol. 6, 174 (1962)

- NEWSELY, H. Kristallchemische und mikromorphologische Untersuchungen schwerlöslicher Calciumphosphate. Fortschr. chem. Forsch. 5, 688 (1966)
- NEWSELY, H. Über die Löslichkeit schwerlöslicher Salze, insbesondere Calciumphosphate. Mh. Chem. 97, 468 (1966)
- NEWSELY, H. Löslichkeitsprodukt und Löslichkeit von gefällten Calciumphosphaten. Dtsch. zahnärztl. Z. 21, 1103 (1968)
- NEWSELY, H. Wirkungsmechanismus des Fluorids. Forum Medici 13, 46 (1971)
- NEWSELY, H. Kristallchemische Aspekte der essentiellen Minimaldosierung des Fluors im Mineralisationsprozess der Zahnhartgewebe. Vortragsmanuskript (1975)
- PATZ, J. Pharmakologische Untersuchungen zum Fluorid-Stoffwechsel. Verlag G. Thieme, Stuttgart (1975)
- RATHJE, W. Die geringe Kristallisationsgeschwindigkeit der tertiären Phosphate. Ber. deutsch. chem. Ges. 74, 546 (1941)
- ROOTARE, H.M.; DEITZ, V.R. and CARPENTER, F.G. Solubility product phenomena in hydroxyapatite water systems. J. coll. sci. 17, 179 (1962)
- SCHLEEDE, A.; SCHMIDT, W. und KINDT, H. Zur Kenntnis der Calciumphosphate und Apatite. Z. Elektrochem. 38, 633 (1932)

- SCHLEEDE, A.; MEPPEN, B.; Zur Frage der Citronensäure-
und JÖRGENSEN, O.B. löslichkeit von Naturphos-
phaten.
Angew. Chem. 52, 316 (1939)
- YOUNG, R.A. and ELLIOT, J.C. Atomic-scale bases for several
properties of apatites.
Arch. Oral Biol 11, 699
(1966)

Ich danke Herrn Professor Dr. Rathje für die Überlassung
des Themas der Dissertationsschrift und für die geduldige
und freundliche Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 24. Juli 1948 wurde ich, Thora Anna Elisabeth Rothe, als Tochter des Zahnarztes Dr. Oskar Rothe und seiner Ehefrau der Ärztin Dr. Maria, geb. Gewolf, in Berlin geboren.

Meine Schulzeit verbrachte ich in Berlin, wo ich 1967 an der Hildegard-Wegscheider-Oberschule, naturwissenschaftlicher Zweig, meine Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1967 nahm ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Zahnmedizin auf, wo ich im Herbst 1969 die zahnärztliche Vorprüfung und im Sommersemester 1972 die zahnärztliche Prüfung bestand.

Meine Bestallung als Zahnärztin erhielt ich am 11.9.1972.

Seit Oktober 1972 arbeite ich als Jugendzahnärztin im öffentlichen Gesundheitsdienst des Bezirksamtes Wilmersdorf.

